

10/527 179

PCT/JPO3/11676
Rec'd PCTO 07 MAR 2005
11.09.03日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

#2

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 9 月 1 3 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 3 0 7 6 4 3
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 3 0 7 6 4 3]

REC'D 30 OCT 2003

WIPO

PCT

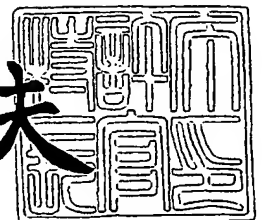
出 願 人 有限会社オガ リサーチ
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 0 月 2 0 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【提出日】 平成14年 9月13日

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府豊中市上新田4丁目8番B-701号

 【氏名】 緒方 一美

【特許出願人】

 【住所又は居所】 大阪府豊中市上新田4丁目8番B-701号

 【氏名又は名称】 有限会社オガ リサーチ

 【代表者】 緒方 一美

 【電話番号】 06-6835-2303

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 要約書 1

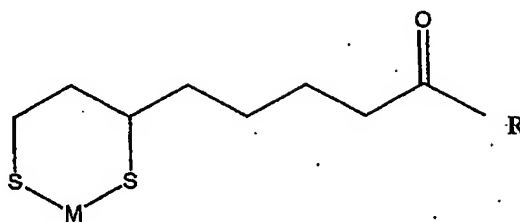
【書類名】 明細書

【発明の名称】 メラニン消去剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の式(1)

【化1】



(1)

(式中、Mは金属を示し、RはOH基、O-アルキル基あるいはN-結合のアミン類、アミノ酸またはペプチドを示す) で表わされる金属キレート化合物またはそれらの薬理学的に許容できる塩を含有するメラニン消去剤。

【請求項2】 金属キレート化合物が6, 8-ジメルカプトオクタン酸金属キレート化合物およびその低級アルキルエステルからなる群から選ばれるものである、請求項1記載のメラニン消去剤。

【請求項3】 金属キレート化合物がN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)アミン類金属キレート化合物からなる群から選ばれるものである、請求項1記載のメラニン消去剤。

【請求項4】 金属キレート化合物がN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)アミノ酸金属キレート化合物からなる群から選ばれるものである、請求項1記載のメラニン消去剤。

【請求項5】 金属キレート化合物がN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)ジペプチド金属キレート化合物からなる群から選ばれるものである、請求項1記載のメラニン消去剤。

【請求項6】 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)アミン類金属キレート化合物が6, 8-ジメルカプトオクタン酸アミド金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-2-アミノエタノール金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)イソプロピルアミン金属キレート、N-(6,

8-ジメルカプトオクタノイル)メラトニン金属キレートおよびN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-2-アミノピリジン金属キレート化合物からなる群から選ばれるものである、請求項3記載のメラニン消去剤。

【請求項7】N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)アミノ酸金属キレート化合物がN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)- α -アミノ酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)- ω -アミノ酸金属キレートおよびN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)特殊アミノ酸金属キレート化合物からなる群から選ばれるものである、請求項4記載のメラニン消去剤。

【請求項8】N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)- α -アミノ酸金属キレートがN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)グリシン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)アラニン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)スレオニン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)セリン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)アスパラギン酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)グルタミン酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)フェニルアラニン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)メチオニン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)ノルロイシン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)システイン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)ヒドロキシプロリン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)ヒスチジン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-5-ヒドロキシトリプトファン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)ペニシラミン金属キレートおよびN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)リジン金属キレート化合物からなる群から選ばれるものである、請求項7記載のメラニン消去剤。

【請求項9】N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)- ω -アミノ酸金属キレートおよびN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)特殊アミノ酸金属キレート化合物がN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-3-アミノプロピオン酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-4-アミノ酪酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-6-アミノヘキ

サン酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-4-トランスアミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-2-アミノエタンスルホン酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)スルファニル酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)アントラニル酸金属キレートおよびそのエチルエステルからなる群から選ばれるものである、請求項7記載のメラニン消去剤。

【請求項10】 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)ジペプチド金属キレート化合物がN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)アスパラチイルグリシン金属キレートおよびN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)スレオニルグリシン金属キレート化合物からなる群から選ばれるものである、請求項5記載のメラニン消去剤。

【請求項11】 金属が亜鉛である請求項1～10記載のいずれかに記載のメラニン消去剤。

【請求項12】 皮膚外用剤である請求項1～11のいずれかに記載のメラニン消去剤。

【請求項13】 化粧品である請求項12記載のメラニン消去剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、6, 8-ジメルカプトオクタン酸金属キレート化合物またはその誘導体を含有してなる新規かつ有用なメラニン消去剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

6, 8-ジメルカプトオクタン酸はミトコンドリア中に存在する補酵素、 α -リボ酸の還元体であり、酸化型のグルタチオンやビタミンCを還元型に再生させる作用がある。しかし、空気中では非常に不安定で酸化されて α -リボ酸に戻る。

【0003】

本発明者は研究を重ねた結果、6, 8-ジメルカプトオクタン酸金属キレート化合物またはその薬理学的に許容できる塩にメラニン消去効果、すなわち、皮下に沈着された凝集メラニン色素に対して本化合物を塗布するだけで皮膚を傷付けることなくして消去させることを見出し、本発明を完成させた。

【0004】

【特許文献1】

特公昭42-1286号公報

上記文献には α -リポ酸にグリシン、メチオニン、グルタミン酸、バリンなどがそれぞれ結合した α -リポイルアミノ酸が記載されている。

【0005】

【特許文献2】

特開2000-169371号公報、実施例24

上記文献には α -リポイルアミノエチルスルホン酸のイミダゾール塩が記載されている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、6, 8-ジメルカプトオクタン酸金属キレートまたはその誘導体およびそれらの薬理学的に許容できる塩を含有してなるメラニン消去剤を提供する。

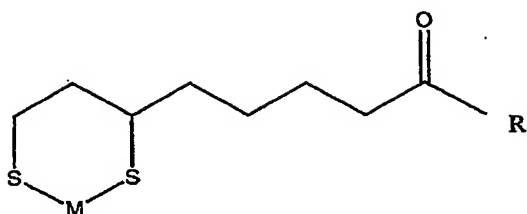
【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明は、
次の式(1)

【0008】

【化2】



(1)

【0009】

(式中、Mは金属を示し、RはOH基、O-アルキル基あるいはN-結合のアミン類、アミノ酸またはペプチドを示す) で表わされる金属キレート化合物またはそれらの薬理的に許容できる塩を含有するメラニン消去剤。

【0010】

(2) 金属キレート化合物が6, 8-ジメルカプトオクタン酸金属キレート化合物およびその低級アルキルエステルからなる群から選ばれるものである、上記(1)記載のメラニン消去剤。

【0011】

(3) 金属キレート化合物がN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アミン類金属キレート化合物からなる群から選ばれるものである、上記(1)記載のメラニン消去剤。

【0012】

(4) 金属キレート化合物がN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アミノ酸金属キレート化合物からなる群から選ばれるものである、上記(1)記載のメラニン消去剤。

【0013】

(5) 金属キレート化合物がN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) ジペプチド金属キレート化合物からなる群から選ばれるものである、上記(1)記載のメラニン消去剤。

【0014】

(6) N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アミン類金属キレート化合物が6, 8-ジメルカプトオクタン酸アミド金属キレート、N-(6, 8-ジメル

カプトオクタノイル) -2-アミノエタノール金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) イソプロピルアミン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) メラトニン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) -2-アミノピリジン金属キレート化合物からなる群から選ばれるものである、上記(3)記載のメラニン消去剤。

【0015】

(7) N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アミノ酸金属キレート化合物がN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) - α -アミノ酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) - ω -アミノ酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) 特殊アミノ酸金属キレートおよびN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) ジペプチド金属キレート化合物からなる群から選ばれるものである、上記(4)記載のメラニン消去剤。

【0016】

(8) N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) - α -アミノ酸金属キレートがN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) グリシン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アラニン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) スレオニン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) セリン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アスパラギン酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) グルタミン酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) フェニルアラニン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) メチオニン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) ノルロイシン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) システイン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) ハイドロキシプロリン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) ヒスチジン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) -5-ハイドロキシトリプトファン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) ペニシラミン金属キレートおよびN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) リジン金属キレート化合物からなる群から選ばれるものである、上記(7)記載のメラニン消去剤。

【0017】

(9) N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)- ω -アミノ酸金属キレートまたはN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) 特殊アミノ酸金属キレート化合物としては、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-3-アミノプロピオン酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-4-アミノ酪酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-6-アミノヘキサン酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-4-トランスアミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-2-アミノエタンスルホン酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) スルファニル酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アントラニル酸金属キレートおよびそのエチルエステルからなる群から選ばれるものである、上記(7)記載のメラニン消去剤。

【0018】

(10) N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) ジペプチド金属キレート化合物がN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アスパラチルグリシン金属キレートおよびN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) スレオニルグリシン金属キレート化合物からなる群から選ばれるものである、上記(5)記載のメラニン消去剤。

【0019】

(11) 金属が亜鉛である上記(1)～(10)のいずれかに記載のメラニン消去剤。

【0020】

(12) 皮膚外用剤である上記(1)～(11)のいずれかに記載のメラニン消去剤。

【0021】

(13) 化粧品である上記(12)記載のメラニン消去剤に関する。

【0022】

シミ、ソバカスの基となるメラニン生成メカニズムは、先ず、紫外線で皮膚中

にフリーラジカルが発生、その刺激によりメラノサイトが活性化され、その結果、メラノサイト内のチロシナーゼの働きが活発となり、チロシンが化学的に酸化、重合など数段階を経てメラニンとなる。このように殆どの美白作用の目的は酵素チロシナーゼ阻害作用でメラニンの生成を防止することにある。

【0023】

しかし、本発明者は研究を進めた結果、既に生成されたメラニン色素凝集沈着（シミ、ソバカス、黒子）を消去する効果を突き止めた。すなわち、この効果はチロシナーゼ阻害作用またはエラスターゼ阻害作用ではなく他のメカニズムによるものであると考えられる。

【0024】

黒子（ホクロ）を除去する方法は、外科手術、水酸化カリウム／澱粉、液体窒素法などがあり、いずれも皮膚に損傷を与える。近年、レーザー光でメラニン含有細胞を選択的に破壊する方法が知られている。しかし、レーザー治療そのものが照射時に炎症を起こすため再発の可能性がある。

【0025】

本発明は簡単で顕著である。すなわち本化合物を軟膏、化粧品またはローションに混ぜて塗布すればよい。治療効果を観察すると、メラニン色素は黒から徐々に薄い赤褐色に退色していくものと、メラニンが角質層の方向に進み、最後は垢となって排出されるものが見られる。このことは細胞内のメラニンが生体異物として認識され、免疫力が高められ外部に押し出されるのであれば、癌細胞にも適用できる可能性も示唆される。

【0026】

本化合物の効果、例えば、N-（6，8-ジメルカプトオクタノイル）-3-アミノプロピオン酸ナトリウム・亜鉛キレートまたはN-（6，8-ジメルカプトオクタノイル）アントラニル酸ナトリウム・亜鉛キレート化合物0.5（w/v）%含有のローションで、1日、1～2回の塗布でシミ、黒子の程度にもよるが、例えば、表皮角質に最も近いシミ、黒子なら顔面、腕などの生成場所によっても異なるが顔面では約1ヶ月間で黒色は薄い赤褐色に退色するか、またはかさぶたとして剥がれ落ち満足すべき効果が得られた。また、ニキビ跡のシミなどに

効果を発揮し、使用前に比べ顕著な差が見られた。

【0027】

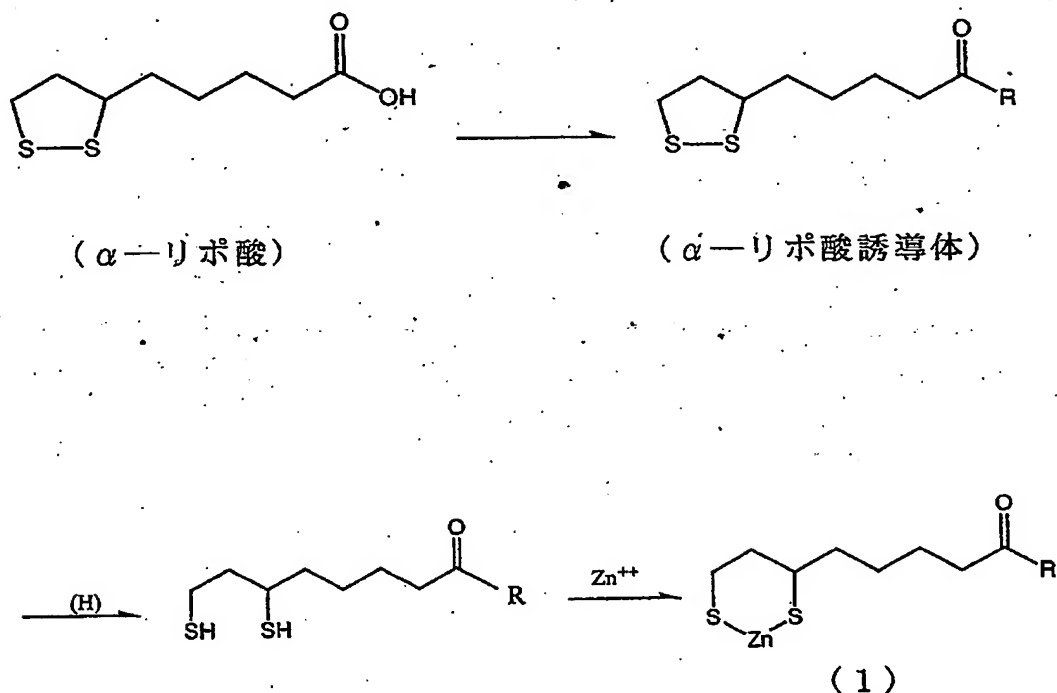
このようなことから、本化合物はメラニン色素を消去する作用があることがわかった。

【0028】

本発明のメラニン消去剤に含有される6, 8-ジメルカプトオクタン酸亜鉛キレートまたはその誘導体の合成法を次に掲げる。

【0029】

【化3】



【0030】

(式中、Rは前記と同義である。)

【0031】

本発明者は α -リポ酸または α -リポ酸アミドを各々、亜鉛と酢酸で還元して、6, 8-ジメルカプトオクタン酸亜鉛キレートおよびそのアミド化合物を合成した。また、6, 8-ジメルカプトオクタン酸エチルエステル亜鉛キレートは、 α -リポ酸エチルエステルを同様に還元して目的化合物を得た。さらに、N-

6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アミン類、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アミノ酸またはN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) ペプチドは、まず、 α -リポ酸をクロロホルムまたはアセトニトリルに溶かし、トリエチルアミン存在下、クロル炭酸エチルを用いて混合酸無水物法によりアミン類、アミノ酸またはペプチドを各々、カップリングさせ、N- α -リポイルアミン、N- α -リポイルアミノ酸またはN- α -リポイルペプチドを得た後、これらを亜鉛と酢酸（または塩酸）で還元して、各々、目的の化合物を得、さらに、アミノ酸またはペプチド誘導体を、例えばアルカリ塩に導く場合は、その遊離酸を水に溶解または懸濁して置き、水酸化アルカリで中和して溶かした後、濃縮し、アルコールを加えて析出する結晶を濾取すれば高収率で目的化合物の塩を得ることが出来る。

【0032】

本願の金属キレート化合物の金属としては、亜鉛、コバルト、鉄、ゲルマニウムが掲げられるが、このうち、亜鉛が好ましい。

【0033】

本化合物の薬理学的に許容できる塩としては、ナトリウム塩やカリウム塩などのアルカリ金属塩およびカルシウム塩やマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩が挙げられるが、これら以外の塩であっても薬理学的に許容できる塩であればいずれのものであっても本発明の目的のため適宜に用いることが出来る。

【0034】

α -リポ酸または α -リポ酸誘導体の還元体、すなわち、6, 8-ジメルカプトオクタン酸またはその誘導体は空气中で非常に不安定であるが、金属、例えば亜鉛でこれをキレート化させると六員環となり結晶性の良い安定な化合物となる。更に、還元作用並びにラジカル抑制作用も強く、また、生体由来のものであるため安全性に問題ない優れた化合物と言える。

【0035】

本化合物の使用濃度は軟膏、クリーム剤の場合、通常0.001~5 (w/w) %で、好ましくは0.01~1.0 (w/w) %。水溶液またはローションの場合、通常0.001~5 (w/v) %で、好ましくは0.01~1.0 (w/v) %。

v) %である。

【0036】

また、通常、化粧品、皮膚外用剤に用いられる成分、例えば、賦形剤、顔料、香料、紫外線吸収剤、酸化防止剤、安定化剤、防腐剤など適宜配合してもよい。

【0037】

本発明のメラニン消去剤には、目的と必要に応じて、本化合物の1種または2種以上を適宜組み合わせる含有させることも出来る。

【0038】

【実施例】

次に、参考例、実施例および試験例を挙げて本発明を説明するが、本発明の範囲に限定されない。6, 8-ジメルカプトオクタン酸亜鉛キレートまたはそのエステルおよびそのアミド並びにPCT/JPO2/02577に記載されたN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アミノ酸亜鉛キレートは参考例として挙げ、今回、新たに合成した新規化合物は実施例に記載した。

【0039】

参考例1 6, 8-ジメルカプトオクタン酸ナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- α -リポ酸6.2gをメタノール70mlに溶かし、亜鉛末3.0gおよび1N-塩酸40mlを加えて50℃、1時間攪拌する。つぎに、末反応の亜鉛を濾別し、濾液を減圧下で濃縮させ、これに水を加えて析出した白色結晶を濾取する。これを水150mlに懸濁して置き、2N-水酸化ナトリウムで約pH9として溶かし、不溶物を濾別し、濾液を濃縮させ、これにエタノールを加えて析出する白色結晶を濾取し、水/エタノールから再結晶させると、mp. 300℃以上、6.0gを得た。TLC, Rf=0.88 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)

【0040】

参考例2 6, 8-ジメルカプトオクタン酸エチル・亜鉛キレート化合物

DL- α -リポ酸エチル3.5gをテトラヒドロフラン60mlに溶かし、これに亜鉛末2.0gおよび70%酢酸水溶液40mlを加えて、50℃で2時間攪拌した後、末反応の亜鉛を濾別し、濾液を濃縮させ、これに水を加えて析出

した白色結晶を濾取し、酢酸／水から再結晶させると、mp. 290℃付近から徐々に分解、目的化合物3.6gを得た。TLC, Rf=0.88 (n-ブタノール：酢酸：水=4:1:2)

【0041】

参考例3 6, 8-ジメルカプトオクタン酸アミド・亜鉛キレート化合物

DL- α -リポ酸アミド4.2gをテトラヒドロフラン70mlに溶かし、これに亜鉛末2.5gおよび50%酢酸水溶液30mlを加えて50℃、2時間攪拌させ、溶媒を留去させた後、析出した亜鉛混じりの結晶を濾取し、水およびエタノールで洗い、酢酸／水から再結晶させると、mp. 257~259℃、白色結晶、4.5gを得た。TLC, Rf=0.80 (n-ブタノール：酢酸：水=4:1:2)

【0042】

[参考例4~12、実施例1~12および19, 20] N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アミノ酸 (またはペプチド) ナトリウム・亜鉛キレート化合物の一般的な合成法

DL- α -リポ酸4.2g (0.02モル) およびトリエチルアミン2.4g (0.023モル) をアセトニトリル40mlに溶かして攪拌下-5℃に冷却して置き、これにクロル炭酸エチル2.4g (0.022モル) を徐々に滴下させ、滴下終了20分後、これにメタノール (または70%メタノール水溶液) 約50mlに水酸化ナトリウム1.0g~2.0gを溶かし、さらに、アミノ酸 (またはペプチド) 約0.023モルを加えて溶かしたものを速やかに加えて30分間、さらに、室温に戻して1時間攪拌する。続いて、減圧下、溶媒を留去させ、N-(α -リポイル) アミノ酸 (またはペプチド) 塩を得ることが出来る。

【0043】

つぎに、これに60%酢酸水溶液50mlおよび亜鉛末2.5gを加えて50℃で1~5時間加熱攪拌させた後、未反応の亜鉛を濾別後、濾液を濃縮させ、メタノール (または水) を加えて析出した結晶を濾取し、水洗後、さらに、アルカリ塩にするため、これを水に懸濁させて置き、水酸化アルカリでpH9~10として溶かし、不溶物を濾別後、濾液を濃縮させ、アルコールを加えて析出した結

晶を濾取、これを適当な溶媒、例えば、水／アルコールから再結晶させる。

【0044】

参考例4 N-（6，8-ジメルカプトオクタノイル）グリシンナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- α -リボ酸4.2 gおよびグリシン1.9 gを用いて、N- α -リポイルグリシンナトリウム（mp. 218～220℃）を経て、目的化合物、mp. 297℃付近から分解の白色結晶3.9 gを得た。TLC, Rf=0.64（クロロホルム：メタノール：水=5：4：1）。

【0045】

参考例5 N-（6，8-ジメルカプトオクタノイル）アスパラギン酸モノナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- α -リボ酸4.2 gおよびL-アスパラギン酸2.9 gを用いて、N- α -リポイルアスパラギン酸ナトリウム（mp. 300℃以上）を経て、目的化合物、mp. 295℃付近から分解の白色結晶4.2 gを得た。TLC, Rf=0.53（クロロホルム：メタノール：水=5：4：1）。

【0046】

参考例6 N-（6，8-ジメルカプトオクタノイル）メチオニン・亜鉛キレート化合物

DL- α -リボ酸4.2 gおよびL-メチオニン3.5 gを用いて、N- α -リポイルメチオニンナトリウム（mp. 108～109℃）を経て、目的化合物、mp. 260℃付近から分解の白色結晶2.8 gを得た。TLC, Rf=0.82（n-ブタノール：酢酸：水=4：1：2）。

【0047】

参考例7 N-（6，8-ジメルカプトオクタノイル）システイン・亜鉛キレート化合物

DL- α -リボ酸4.2 gおよびL-システイン2.6 gを用いて、N- α -リポイルシステインナトリウム（mp. 150℃付近から分解）を経て、目的化合物、mp. 280℃付近から分解の白色結晶4.1 gを得た。TLC, Rf=0.71（クロロホルム：メタノール：水=5：4：1）。

【0048】

参考例 8 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) フェニルアラニンナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- α -リボ酸 4.2 g および L-フェニルアラニン 3.5 g を用いて、N- α -フェニルアラニン (mp. 154~156℃) を経て、目的化合物、mp. 270℃付近から分解の白色結晶 3.9 g を得た。TLC, Rf=0.82 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。

【0049】

参考例 9 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-4-アミノ酪酸ナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- α -リボ酸 4.2 g および 4-アミノ酪酸 2.3 g を用いて、N- α -リポイル-4-アミノ酪酸 (mp. 235℃付近から分解、) を経て、目的化合物、mp. 297℃付近から分解の白色結晶 5.2 g を得た。TLC, Rf=0.70 (クロロホルム:メタノール:水=5:4:1)。

【0050】

参考例 10 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-6-アミノヘキサン酸ナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- α -リボ酸 4.2 g および 6-アミノヘキサン酸 3.0 g を用いて、N- α -リポイル-6-アミノヘキサン酸ナトリウム (mp. 200~202℃) を経て、目的化合物、mp. 295℃付近から分解の白色結晶 2.0 g を得た。TLC, Rf=0.84 (クロロホルム:メタノール:水=5:4:1)。

【0051】

参考例 11 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アントラニル酸ナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- α -リボ酸 4.2 g および アントラニル酸 2.9 g を用いて、N- α -リポイルアントラニル酸ナトリウム (mp. 300℃以上) を経て、目的化合物、mp. 290℃付近から分解の白色結晶 2.1 g を得た。TLC, Rf=0.88 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。

【0052】

参考例 12 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-2-アミノエタンスルホン酸ナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- α -リポ酸 6.2 g および 2-アミノエタンスルホン酸 4.5 g を用いて、N- α -リポイルアミノエタンスルホン酸ナトリウム (mp. 235~237°C) を経て、目的化合物、mp. 293°C 付近から分解の白色結晶 4.5 g を得た。TLC, Rf=0.51 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。

【0053】

実施例 1 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) ハイドロキシプロリンナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- α -リポ酸 4.2 g および L-4-ヒドロキシプロリン 2.8 g から目的化合物、mp. 300°C 以上、白色結晶 4.9 g を得た。TLC, Rf=0.66 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。

【0054】

実施例 2 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) ヒスチジンナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- α -リポ酸 4.2 g および L-ヒスチジン 3.4 g から目的化合物、mp. 300°C 以上、白色結晶 5.8 g を得た。TLC, Rf=0.39 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。

【0055】

実施例 3 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) グルタミン酸ナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- α -リポ酸 4.2 g および L-グルタミン酸 3.5 g から目的化合物、mp. 300°C 以上、白色結晶 5.7 g を得た。TLC, Rf=0.74 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。

【0056】

実施例 4 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) スレオニンナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- α -リポ酸 4.2 g および L-スレオニン 2.6 g から目的化合物、mp. 300°C 以上、白色結晶 5.5 g を得た。TLC, Rf=0.73 (n-ブ

タノール：酢酸：水＝4：1：2）。

【0057】

実施例5 N-（6，8-ジメルカプトオクタノイル）アラニンナトリウム亜鉛・キレート化合物

DL- α -リポ酸4.2 gおよびL-アラニン2.1 gから目的化合物、mp. 290℃付近から分解、白色結晶5.4 gを得た。TLC, Rf＝0.78（n-ブタノール：酢酸：水＝4：1：2）。

【0058】

実施例6 N-（6，8-ジメルカプトオクタノイル）セリンナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- α -リポ酸4.2 gおよびL-セリン2.4 gから目的化合物、mp. 285℃付近から徐々に分解、白色結晶5.0 gを得た。TLC, Rf＝0.64（n-ブタノール：酢酸：水＝4：1：2）。

【0059】

実施例7 N-（6，8-ジメルカプトオクタノイル）ノルロイシンナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- α -リポ酸4.2 gおよびL-ノルロイシン3.0 gから目的化合物、mp. 295℃付近から徐々に分解、白色結晶5.1 gを得た。TLC, Rf＝0.90（n-ブタノール：酢酸：水＝4：1：2）。

【0060】

実施例8 N-（6，8-ジメルカプトオクタノイル）-5-ヒドロキシトリプトファンナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- α -リポ酸4.2 gおよびL-5-ヒドロキシトリプトファン5.0 gから目的化合物、mp. 290℃付近から分解、灰白色結晶6.5 gを得た。TLC, Rf＝0.81（n-ブタノール：酢酸：水＝4：1：2）。

【0061】

実施例9 N-（6，8-ジメルカプトオクタノイル）ペニシラミンナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- α -リポ酸4.2 gおよびD-ペニシラミン3.5 gから目的化合物、

mp. 280℃付近から徐々に分解の白色結晶6.0gを得た。TLC, Rf = 0.80 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。

【0062】

実施例10 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-3-アミノプロピオン酸ナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- α -リボ酸4.2gおよび β -アラニン2.0gから目的化合物、mp. 295℃付近から徐々に分解の白色結晶5.8gを得た。TLC, Rf = 0.83 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。

【0063】

実施例11 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-4-トランスアミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸ナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- α -リボ酸4.2gおよび4-トランスアミノメチルシクロヘキサンカルボン酸3.5gから目的化合物、mp. 297℃付近から徐々に分解、白色結晶5.8gを得た。TLC, Rf = 0.81 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。

【0064】

実施例12 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)スルファニル酸ナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- α -リボ酸4.2gおよびスルファニル酸3.8gから目的化合物、mp. 300℃以上、白色結晶5.4gを得た。TLC, Rf = 0.57 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。

【0065】

実施例13 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)イソプロピルアミン・亜鉛キレート化合物

DL- α -リボ酸4.2gおよびトリエチルアミン2.4gをアセトニトリル50mlに溶かして攪拌下-5℃に冷却し、これにクロル炭酸エチル2.4gを徐々に滴下させ、滴下終了20分後、さらに、イソプロピルアミン1.5gをアセトニトリル30mlに溶かしたものを速やかに加えて30分間、さらに、室温に戻して1時間攪拌させる。これを減圧下で溶媒を留去させ、残さに水を加えて

冷却させ、析出した淡黄色結晶を濾取、これをテトラヒドロフラン (THF) 60 ml に溶かし、50%酢酸水溶液 2.0 ml および亜鉛末 2.0 g を加えて、50℃、2時間攪拌させた後、末反応の亜鉛を濾別し、濾液を濃縮させる。残さに水を加えて析出した白色結晶を濾取し、THF/酢酸/水から再結晶させると、mp. 271~273℃、目的化合物 5.0 g を得た。TLC, Rf=0.89 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。

【0066】

実施例 14 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-2-アミノエタノール・亜鉛キレート化合物

DL- α -リボ酸 4.2 g およびモノエタノールアミン 1.5 g を用いて実施例 4 と同様な方法で目的化合物、mp. 298℃付近から徐々に分解の白色結晶 4.2 g を得た。TLC, Rf=0.77 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)

【0067】

実施例 15 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)メラトニン・亜鉛キレート化合物

DL- α -リボ酸 4.2 g およびメラトニン 4.0 g を用いて、参考例 4 と同様に目的化合物、mp. 210~212℃、白色結晶 6.5 g を得た。TLC, Rf=0.84 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。

【0068】

実施例 16 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-2-アミノピリジン・亜鉛キレート化合物

DL- α -リボ酸 4.2 g および 2-アミノピリジン 2.2 g を用いて実施例 4 と同様な方法で目的化合物、mp. 243~245℃、白色結晶 5.3 g を得た。TLC, Rf=0.87 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。

【0069】

実施例 17 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)アントラニル酸エチル・亜鉛キレート化合物

DL- α -リボ酸 4.2 g およびアントラニル酸エチル 3.6 g を用いて白色

結晶 (THF-酢酸-水から再結晶)、mp. 290℃付近から徐々に分解の目的化合物 4.6 gを得た。TLC, Rf=0.88 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。

【0070】

実施例 18 Nε-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) リジン・亜鉛キレート化合物

DL-α-リポ酸 4.2 g、トリエチルアミン 2.4 g およびクロル炭酸エチル 2.4 g をアセトニトリル 50 ml 中、冷却下で混合酸無水物とし、これにL-リジン 3.1 g、硫酸銅 (5水和物) 5.5 g および水酸化ナトリウム 2.0 g を水 60 ml に溶かしたものを加えて反応させ、析出したNε-(α-リポイル) リジンの銅塩を濾取し、水およびメタノールで洗った後、これを70%の酢酸水溶液にサスペンドして置き、硫化水素で銅を硫化銅として濾別し、濾液を濃縮し、残さにメタノールを加えて析出した淡黄色の結晶を濾取、mp. 254~255℃、3.5 gを得た。

つぎに、これを60%酢酸水溶液に溶かし、亜鉛末 2.0 gを加えて、50℃、3時間攪拌し、亜鉛を濾別した後、濃縮し、これにメタノールを加えて析出した白色結晶を濾取、mp. 295℃付近から徐々に分解の目的化合物 3.4 gを得た。TLC, Rf=0.47 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。

【0071】

実施例 19 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アスパラチイルグリシンナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL-α-リポ酸 2.1 g およびL-アスパラチイルグリシン 2.1 g を用いて、同様にして、N-(α-リポイル) アスパラチイルグリシンナトリウムを径由して、目的化合物、mp. 270℃付近から徐々に分解、白色結晶 3.1 gを得た。TLC, Rf=0.54 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。

【0072】

実施例 20 N-(ジメルカプトオクタノイル) スレオニルグリシンナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL-α-リポ酸 2.1 g およびL-スレオニルグリシン 2.1 g を用いて、

目的化合物、mp. 260℃付近から徐々に分解、淡黄白色結晶2.6gを得た。
TLC, Rf=0.60 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。

【0073】

以下に、製剤実施例を挙げる。

【0074】

製剤実施例1 化粧水

参考例11の化合物	0.5g
グリセリン	3.5g
p-オキシ安息香酸メチル	0.02g
p-オキシ安息香酸プロピル	0.01g
滅菌精製水	全量 100ml

【0075】

製剤実施例2 化粧水

実施例10の化合物	0.5g
プロピレングリコール	3.0g
テゴ-51	0.005g
滅菌精製水	全量 100ml

【0076】

製剤実施例3 クリーム剤

実施例11の化合物	0.1g
ステアリン酸	2.0g
ステアリルアルコール	7.0g
スクワラン	5.0g
オクチルデカノール	6.0g
ポリオキシエチレンセチルエーテル	3.0g
グリセリンモノステアレート	2.0g
プロピレングリコール	5.0g
p-オキシ安息香酸メチル	0.05g
p-オキシ安息香酸プロピル	0.02g

滅菌精製水 全量 100 g

【0077】

製剤実施例 4 軟膏剤

参考例 10 の化合物 1.0 g

親水軟膏 全量 100 g

【0078】

さらに、以下、試験例により本発明の効果を明らかにするが、これらは単なる例示であって、これらにより本発明の範囲が限定されるものではない。

【0079】

試験例 1 顔面にできたシミおよびソバカスに製剤実施例 1 に示した化粧水を 1 日 1 回の割合で 1 ヶ月間塗布した。その結果、殆ど消失したもの、および薄い赤褐色になったものを含めて、使用前に比べて顕著な効果を示した。

【0080】

試験例 2 額ど髪の毛の間にできた偏平型イボ混じりの黒子（直径 4 mm）に試験例 1 と同様に患部に塗布した。その結果、黒子の黒色部分は 3 週間足らずで退色し、イボも表面が剥がれ小さくなった。

【0081】

試験例 3 顔面、ニキビ跡によるシミに製剤実施例 2 を試験例 1 と同様に 1 ヶ月間塗布した。その結果、使用前に比べてシミは殆ど消失した。

【0082】

【発明の効果】

よって、本化合物の 6, 8-ジメルカプトオクタン酸亜鉛キレートまたはその誘導体はメラニン色素消去に対して優れた治療効果を示し、メラニン色素消去剤として有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

新規かつ有用なメラニン消去剤を提供する。

【解決手段】 次の式 (1)

【化1】

(式中、Mは金属を示し、RはOH基、O-アルキル基あるいはN-結合のアミン類、アミノ酸またはペプチドを示す) で表わされる6, 8-ジメルカプトオクタン酸金属キレート化合物またはその低級エステル、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アミン類金属キレート化合物、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アミノ酸金属キレート化合物あるいはN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) ペプチド金属キレート化合物またはそれらの薬理学的に許容できる塩を含有するメラニン消去剤。

【選択図】 なし

特願2002-307643

出願人履歴情報

識別番号

[502384060]

1. 変更年月日

2002年 9月13日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府豊中市上新田4丁目8番B-701号

氏 名

有限会社オガ リサーチ